

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. med. G. G. Wendt)

Statistische Untersuchungen
zur intra- und interfamiliären Variabilität
des Monilethrixgens

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät
der
Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von
Renate Dinger
aus Wuppertal

Marburg 1967

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. med. G. G. Wendt)

Statistische Untersuchungen
zur intra- und interfamiliären Variabilität
des Monilethrixgens



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät
der
Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Renate Dinger

aus Wuppertal

Marburg 1967



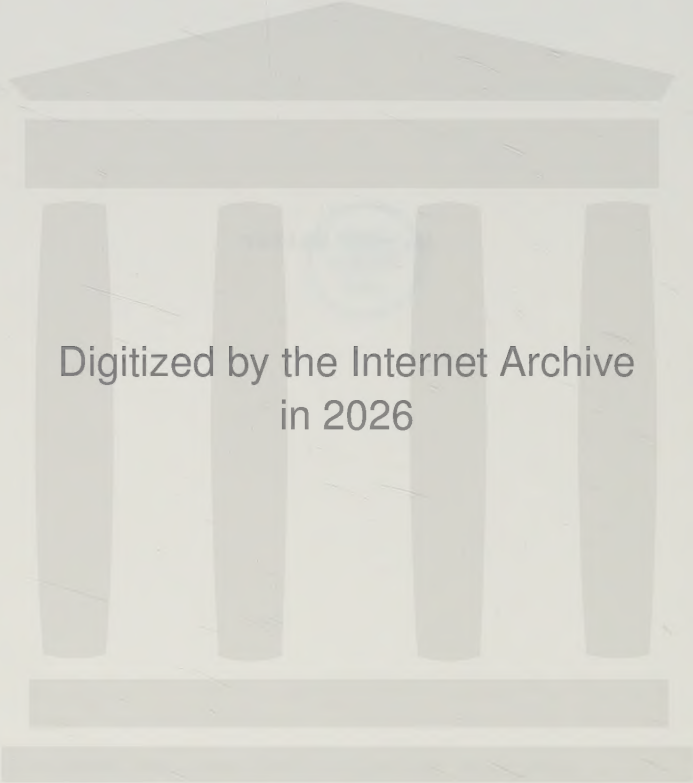
Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg am 9.5.1967
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.Dr.H.Heuser

Referent: Prof.Dr.G.G.Wendt

Correferent: Prof.Dr.P.Ihm

Meiner Mutter



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Das Krankheitsbild	2
III. Ätiologie	6
IV. Das klinische Erscheinungsbild	8
V. Nomenklatur und geschichtliche Daten	9
VI. Methodik der eigenen Untersuchungen	10
A. Ermittlung der Familiendaten	10
B. Familienuntersuchungen	10
C. Mikroskopische Messungen	14
D. Voruntersuchungen	15
VII. Statistische Berechnungen der Meßwerte und ihre Ergebnisse	17
A. Intrafamiliäre Variabilität	17
B. Interfamiliäre Variabilität	22
C. Die Kovarianzanalyse	26
VIII. Diskussion	29
IX. Zusammenfassung	33
X. Literaturverzeichnis	34

I. Einleitung und Problemstellung

In den Kreis der hereditären Erkrankungen, die seit einigen Jahren in Marburg unter WENDT im Rahmen eines humangenetischen Forschungsprogrammes zur Frage des Trends der Mutationsrate pathologischer Gene untersucht werden, ist auch die Genodermatose Monilethrix aufgenommen worden.

Aufbauend auf die Untersuchungen von KORN-HEYDT (1963 bis 1965), der schon makroskopisch und mikroskopisch eine große intra- und interfamiliäre Variabilität der Monilethrixhaare hinsichtlich ihrer Lokalisation und ihrer Form auffiel und die diese Unterschiede einer schwankenden Expressivität des Monilethrixgens zuschrieb, soll nun in der vorliegenden Arbeit durch Messungen an Monilethrixhaaren dieses angeschnittene Problem mit Hilfe statistischer Methoden eingehender durchleuchtet werden.

Aus dem großen, inzwischen in Marburg zusammengetragenen Material sollen fünf nahezu vollständig untersuchte Familien herausgegriffen werden, um intra- und interfamiliäre Variabilitäten in bezug auf die Längen-, Breiten- und Internodalanteile der monileformen Haare herauszustellen und sie möglicherweise bestimmten Biotypen zuzuordnen.

II. Das Krankheitsbild

Die Monilethrix ist eine sehr seltene Erkrankung. Sie weist im allgemeinen eine charakteristische Symptomentrias auf:

1. Spindelhaare
2. Keratosis follicularis
- und 3. Nagelveränderungen in Form einer Platonychie mit verschiedenen Übergängen bis zur Koilonychie (KORN-HEYDT, 1964).

Das Symptom, wodurch die Monilethrix bis heute allein diagnostizierbar ist, sind die Spindelhaare (SCHNYDER). Die beiden anderen Symptome sind nicht immer deutlich ausgeprägt und manchmal überhaupt nicht vorhanden.

ad 1.: Die Spindelhaare zeigen in ihrer Struktur wechselnd Anschwellungen und Einschnürungen, Nodi und Internodi. GUSZMANN konnte nachweisen, daß diese charakteristischen morphologischen Eigentümlichkeiten bis in die Tiefe des Haarbulbus zu verfolgen sind. Der Sitz der Haarwachstumsstörung liegt also möglicherweise in der Haarmatrix, in der Bildungsstätte des Haares. Die innere Haarwurzel-scheide gleicht diese Störung zur Umgebung hin dadurch aus, daß sie an den internodalen Abschnitten kompensatorisch verdickt ist. Sie bildet gleichsam einen negativen Abdruck des Monilethrixhaares. Auf diese Weise wird ein reibungsloseres Durchtreten des pathologisch geformten Haares im Follikel gewährleistet.

Die Nodi der Monilethrixhaare entsprechen der normalen Haarstruktur. Histologisch gesehen sind sie von außen nach innen durch die Haarcuticula und die Rindenschicht aufgebaut, welche die Markhöhle umschließen. Darin befindet sich entweder das Mark, oder sie ist lufthaltig.

Den Internodi fehlt dagegen immer die Marksubstanz; die Rinde ist verschmälert, bzw. kann auch gänzlich fehlen; nur die Cuticula ist in diesem Teil verbreitert (GUSZMANN). In diesem Abschnitt ist allein der pathologische Anteil des Monilethrixhaares zu suchen (VIRCHOW).

Die Nodi und Internodi sind keineswegs immer symmetrisch angeordnet und geformt. Haare von gleicher Länge können unterschiedlich viele Spindeln besitzen. Auch bleibt die Spindelform nicht immer gewahrt. Das Maximum eines Knotens kann sich an einen Pol verlagern, so daß der Nodus birnenförmig aussieht. Ein anderes Mal zieht sich die Anschwellung spiralförmig um die Achse, wodurch bei der Aufsicht die Maxima gegeneinander verschoben erscheinen. Ebenso vielgestaltig verhalten sich die Internodalanteile. Die Formen sind so variabel, daß man den Eindruck gewinnt, jede Spindel sei von der anderen unterschieden (siehe Abbildung 1).

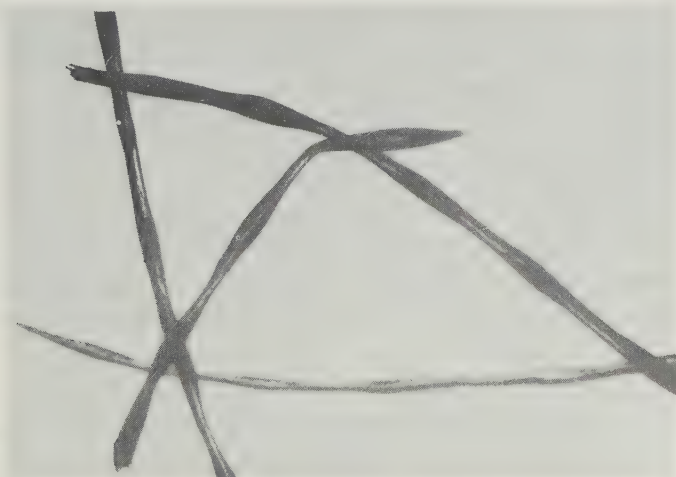


Abb. 1: Monilethrixhaare

Die Übergänge zwischen nodalem und internodalem Abschnitt sind fließend. Es läßt sich keine genaue Grenze angeben, an der der Nodus aufhört und der Internodus beginnt.

Durch mechanische Einwirkungen brechen die Haare an den Internodi ab. Dieses Ereignis tritt ein, wenn das Haar einige Spindeln hervorgetrieben hat; deshalb erreichen die Haare höchstens eine Länge von 10 - 15 mm. Bei oberflächlicher Betrachtung wirkt deswegen der Kopf eines Erkrankten meist kahl. Je nach Dichte der Haare hat man manchmal den Eindruck, der Patient trage eine enganliegende Filzkappe.

Neben den Spindelhaaren finden sich noch zwei weitere Arten von Haaren bei Monilethrix-Kranken: Einmal lange, feine, dystrophische Haare, bei denen jegliche Fähigkeit zur Markbildung erloschen zu sein scheint und die vielleicht den schwersten Grad der Haarbildungsstörung zeigen (KORN-HEYDT, 1964). Zum anderen sieht man Haare von völlig normaler Struktur.

Das Verteilungsverhältnis dieser Haartypen ist unterschiedlich. Der Anteil an gesunden Haaren kann so groß sein, daß der Patient gar nichts von seiner Erkrankung weiß, denn lediglich bestimmte Praedilektionsstellen - wie die Occipitalregion und manchmal auch die Temporalregion - weisen in mehr oder weniger großer Zahl die typischen Spindelhaare auf.

Spindelhaare lassen sich an der gesamten Körperbehaarung finden; aber auch hier ist der Grad der Ausprägung genauso variabel wie bei den Haupthaaren (KORN-HEYDT, 1964).

ad 2.: Die Keratosis follicularis scheint sehr eng mit dem Auftreten der Spindelhaare korreliert, wenn nicht sogar ursächlich damit verbunden zu sein. Sie tritt überall gemeinsam mit den Spindelhaaren auf. Weist der ganze

Kopf monileforme Haare auf, so zeigt auch die Keratosis follicularis dieselbe Ausbreitung; andernfalls ist sie genauso wie die Spindelhaare nur auf die Occipitalregion beschränkt.

Die Keratosis follicularis kann an allen Teilen des Körpers vorkommen, ihre Praedilektionsstellen sind aber häufig die Streckseiten der Extremitäten.

GUSZMANN fand bei seinen histologischen Untersuchungen der Keratosis follicularis, daß um und über den Mündungen der Haarfollikel kleine Kegel oder Körnchen von verhornten Epidermismassen angehäuft waren. Er sah dabei zwei Formen: Einmal war das Schüppchen von einem auswachsenden Monilethrixhaar durchbohrt. Ein anderes Mal verschloß es die Follikelmündung wie ein Deckel. Das darunter sitzende Monilethrixhaar, dem der Weg an die Oberfläche versperrt blieb, hatte sich im Laufe seines Wachstums im Follikel aufgerollt, oder es war schon bei diesem Vorgang an seinen Internodalabschnitten gebrochen, so daß im Follikel einzelne Spindeln lagen. Auch in der weiteren Umgebung des Follikels stellte GUSZMANN abnorme, gesteigerte Verhornungsvorgänge fest.

ad 3.: Nagelveränderungen fanden sich fast bei allen der bis jetzt von KORN-HEYDT (1963 - 1965) untersuchten Familien. Drei Familien wiesen eine ausgeprägte Koilonychie auf, während die übrigen Familien Nagelveränderungen im Sinne einer Platonychie zeigten, bzw. eigentümlich breite, flache, schuppenähnlich geformte Nägel, die mit großer Wahrscheinlichkeit als eine Vorstufe in der Entwicklung zu einer Koilonychie angesehen werden müssen.

In der Literatur sind noch vielfach weitere Angaben über assoziierte Symptome anzutreffen. Es wurden Intelligenzdefekte und Psychosen, Zahnanomalien und Augenerkrankungen - wie juvenile Catarakt und eingeschränktes Gesichtsfeld - beschrieben.

III. Ätiologie

Es bestehen heute kaum noch Zweifel, daß es sich bei der Monilethrix um eine hereditäre Erkrankung handelt. Wahrscheinlich ist der Erbgang autosomal-dominant, wobei aber das betreffende Gen eine unterschiedliche Penetranz aufweist. Aber auch ein rezessiver Erbgang wird diskutiert (HANHART). Nach den Untersuchungen von KORN-HEYDT muß ein pleiotrop wirkendes Gen angenommen werden, das aber einer schwankenden Expressivität unterliegt.

Aufbauend auf die grundlegenden Untersuchungen von HADORN und auf denen von GRÜNEBERG postulieren SALAMON und SCHNYDER, daß bei der Monilethrix eine Mosaik-Pleiotropie oder eine Relations-Pleiotropie vorliegen möge. Damit könnte die Entstehung der korrelierten Symptome beim Monilethrix-Syndrom und die Frage, warum nicht jeder Follikel von der Haarwuchsstörung betroffen ist, erklärt werden.

Die Wirkung des Monilethrixgenes wird einmal in einer Störung des neurovegetativen Gefüges gesucht (KLINGMÜLLER). BAKER stellte dazu fest, daß innerhalb von 24 Stunden ein Nodus und ein Internodus hervorgebracht werden. CIAROCHI, HANHART und MIESCHER kamen zu demselben Ergebnis. Andere Autoren geben andere Rhythmen an - KLINGMÜLLER einen 48-Stunden-Rhythmus, GOLAY einen 12-Stunden-Rhythmus. GUSZMANN, TOURAINE, GOLE, ANDERSON und SCHNYDER fanden eine Unregelmäßigkeit in der Aufeinanderfolge der Spindeln. BAKER konnte bei seinen Versuchen keinen Einfluß von Licht verzeichnen. Es müßte sich also um eine endogene Rhythmusstörung handeln, die an der betroffenen Haarpapille zum Ausdruck kommt.

SALAMON und SCHNYDER meinen, daß das verantwortliche Gen über zentral-nervöse Zentren die Spindelbildung induziert, bzw. auslösen könnte. In diesem Falle läge eine abhängige Determination vor.

Zum anderen wird eine Stoffwechselanomalie noch unbekannter Art vermutet; damit wäre die Monilethrix den Erbkrankheiten zuzurechnen, denen ein inborn error of metabolism zugrunde liegt. Diese These scheint in der letzten Zeit stärker untermauert worden zu sein, da nämlich GROSFELD und Mitarbeiter bei Monilethrix-Kranken die Argininoberssteinsäure als anomales Stoffwechselprodukt im Urin nachgewiesen haben, die sich durch einen Enzymblock bei der Keratinsynthese anhäufen soll. Diese beiden Theorien würden einander recht gut ergänzen, wenn man sich vorstellt, daß die endogene Rhythmusstörung einen passageren Enzymblock hervorruft, währenddessen der pathologische Anteil - der Internodus - gebildet wird. Bei Aufhebung der Blockierung könnte dann der gesunde Teil - die Spindel - produziert werden.

IV. Das klinische Erscheinungsbild

Nach KORN-HEYDT (1963) kann das klinische Erscheinungsbild des Monilethrix-Syndroms in zwei Formen eingeteilt werden:

1. Der pilo-cutano-unguale Typ. Hierbei ist die Symptomentrias - Spindelhaare, Keratosis follicularis und Koilonychie - vollständig ausgeprägt.
2. Das Partialbild, der pilo-cutane Typ, wobei im Grenzfall nur als einziges Symptom die Spindelhaarbildung in Erscheinung treten kann.

Träger des Monilethrixgenes werden meist mit normalen Haaren geboren. Beim ersten Haarwechsel im ersten Trimenon aber wachsen die Spindelhaare nach. In der Regel bleibt diese Haarform das ganze Leben hindurch bestehen. In Zeiten hormoneller Umstimmung, wie Pubertät, Gravidität und Klimakterium kann aber eine Besserung, ja sogar eine Normalisierung des Haarwuchses eintreten. Außerdem sind gelegentlich Spontaninvolutionen beobachtet worden (KORN-HEYDT, 1964). Eine Therapie wurde mit roborierenden und durchblutungsfördernden Maßnahmen, mit ionisierenden Strahlen und Steroidinjektionen versucht. Die Keratosis follicularis wurde mit Salicylat-Präparaten behandelt. Bestenfalls waren aber nur Erfolge von kurzer Dauer zu verzeichnen. Eine kausale Therapie konnte bis heute nicht gefunden werden.

V. Nomenklatur und geschichtliche Daten

1879 beschreibt SMITH in England als erster das Krankheitsbild bei einem neunzehnjährigen Mädchen. Noch im selben Jahre folgte ihm LUCE in Frankreich mit einem Bericht über einen zweiten Fall. SMITH nannte die Erkrankung *nodose hair*. Später erhält die Krankheit die Bezeichnung *Monilethrix* (CROOCKER). Daneben wurden andere Ausdrücke synonym gebraucht: *Aplasia pilorum intermittens vel monileformis* (VIRCHOW), *Nodositas pilorum*, *Aplasia monileforme des cheveux et des poils* (HALLOPEAU), *Pili monileformes* und *Spindelhaare*, ferner weniger gebräuchliche, wie *Trichodystrophia monileformis* (FRIBOES), *Dystrophia capillarum fusiformis*, *Moniletrichosis* (van LEEUWEN), *Trichorrhexis nodosa hereditaria* (ANDERSON).

1883 veröffentlicht ANDERSON als erster einen familiären Fall; er führt zum ersten Male Messungen an *Monilethrix*-haaren durch.

1906 gibt GUSZMANN eine ausführliche Darstellung der Histologie. In der Folgezeit erscheinen viele Fallbeschreibungen, es werden assoziierte Symptome beobachtet und Fragen nach der Ätiologie, dem Erbgang und der Rhythmologie gründlich diskutiert.

1962 beginnt KORN-HEYDT in Marburg als erste systematisch die betroffenen Familien in der Bundesrepublik zu erfassen und zu untersuchen.

1965 finden GROSFELD und Mitarbeiter in Holland ein anomales Stoffwechselprodukt im Urin von *Monilethrix*-Patienten und beziehen damit die *Monilethrix* in den Kreis der Erkrankungen ein, denen ein *inborn error of metabolism* zugrunde liegt.

VI. Methodik der eigenen Untersuchungen

A. Ermittlung der Familiendaten

Zu Beginn unserer Untersuchungen stand die Erfassung der Ausgangsprobanden. Zu diesem Zweck wurden die Archive deutscher dermatologischer Universitätskliniken auf die Diagnose Monilethrix hin durchforscht. Über die Standesämter wurden die engeren Familienangehörigen des Ausgangsprobanden ermittelt, sofern sie nicht in den Krankengeschichten vermerkt waren.

Diese Familien wurden aufgesucht und jedes Familienmitglied gründlich untersucht, soweit das unter den oft primitiven Verhältnissen in den Wohnungen der einzelnen Leute möglich war. Hierbei erhielten wir oft weitere wichtige Hinweise auf erkrankte Personen im weiteren Erbumkreis, auf die wir dann unsere Familienforschung erstreckten.

B. Familienuntersuchungen

Bei der Aufnahme des Status der einzelnen Familienangehörigen wurde neben anderen Gesichtspunkten in erster Linie auf die in der Literatur beschriebenen Merkmale geachtet.

Erkrankten Personen wurden dann Haarproben von allen Körperregionen entnommen, die Monilethrixhaare aufwiesen. Auf diese Weise entstand in Marburg eine Haarkartei, die bis jetzt Monilethrixhaare von 73 Erkrankten enthält. Aus dieser Sammlung wurden die Monilethrixhaare von fünf fast vollständig untersuchten Familien entnommen und dienten als Ausgangsmaterial für die folgenden Untersuchungen.

Die Abbildungen 2 - 6 zeigen die Stammbäume dieser fünf Familien.

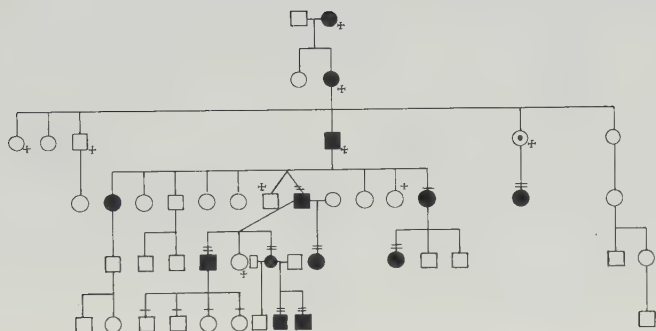


Abb. 2: Familie I

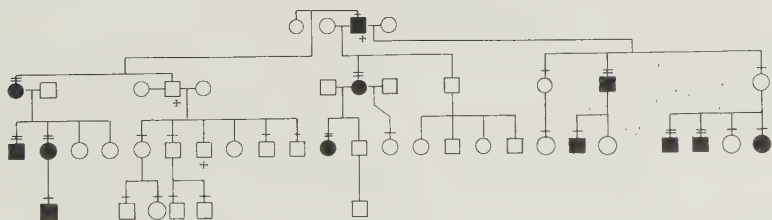


Abb. 3: Familie II

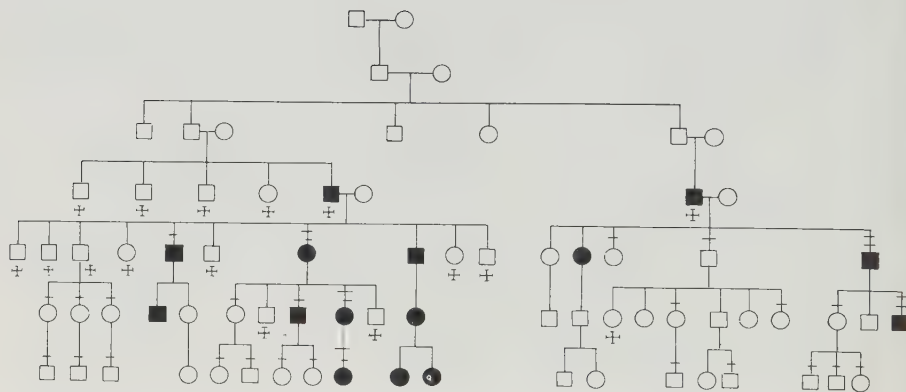


Abb. 4: Familie III

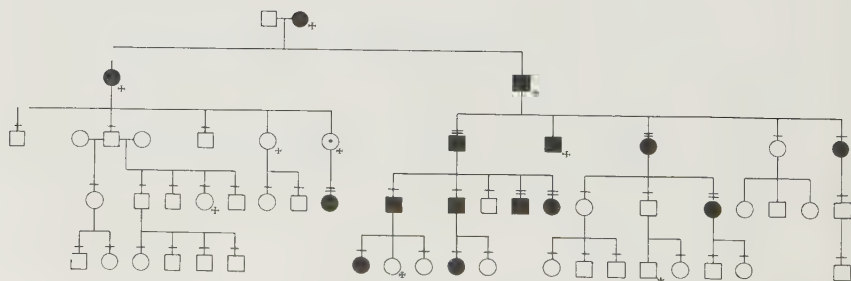


Abb. 5: Familie IV

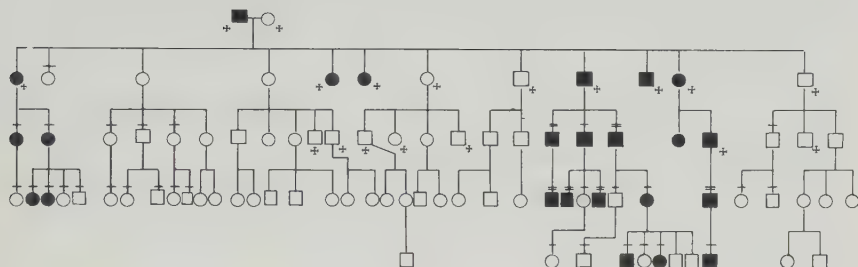


Abb. 6: Familie V

Legende zu den Stammbäumen:

- Erkrankter Mann
- Erkrankte Frau
- Gesunder Mann
- Gesunde Frau
- + ○+ Untersuchte Person
- + ●+ Person, deren Haare vermessen worden sind

C. Mikroskopische Messungen

Die monileformen Haare von insgesamt 33 Probanden aus fünf Familien wurden mit einem Okular-Schraubenmikrometer (Firma ZEISS), welches auf ein Mikroskop aufgesetzt wurde, vermessen.

Bei jedem Probanden wurden jeweils 20 Messungen von jedem Strukturelement durchgeführt: 1. von der Nodusbreite, 2. von der Internodusbreite, 3. von dem Abschnitt zwischen zwei Maxima der Nodi und 4. von dem Abschnitt zweier aufeinander folgender Minima der Internodi (siehe Abbildung 7).

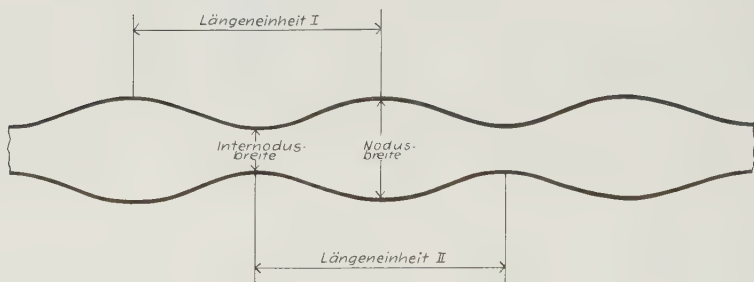


Abb. 7: Schematische Darstellung eines Monilethrixhaares

So wurden zunächst bei jedem Probanden 80 Werte bestimmt, die mit einem zuvor durch Eichung festgestellten Faktor in μ -Werte umgerechnet wurden. Es zeigte sich, daß die Werte bei beiden Methoden der Längenmessung nahezu über-

einstimmten, was nach mathematischer Überlegung auch nicht anders zu erwarten war. Deshalb wurden die beiden Rubriken in den späteren Berechnungen zusammengefaßt und als Längeneinheit bezeichnet.

D. Voruntersuchungen

Bevor wir nun die Meßergebnisse und deren statistische Auswertung ausführlich diskutieren, muß noch die Frage geklärt werden, ob möglicherweise andere Faktoren - wie Alter und Geschlecht der Monilethrix-Kranken - auf die Ausprägung der Strukturelemente ihrer Haare irgendeinen Einfluß ausüben.

Zu diesem Zweck wurden die Haare weiterer Monilethrix-Kranker vermessen und mit in diese Voruntersuchung einbezogen. Es handelte sich dabei um 8 Patienten mit Monilethrix, die bisher nur als Solitärfälle bekannt geworden sind, d.h. daß auch bei substitlierter Untersuchung keine weiteren Erkrankungsfälle in ihrem engeren Erbumkreis festgestellt werden konnten.

Die Haare dieser solitären zusammen mit den 33 familiären Monilethrix-Kranken aus unseren 5 Familien stellen das Ausgangsmaterial für die Beantwortung der Frage dar, ob eine Abhängigkeit zwischen Alter und Geschlecht und der Ausprägung der Strukturelemente "Längeneinheiten" und "Nodi" besteht.

In Tabelle I wurden die Meßwerte für die Längeneinheiten untersucht: in der ersten Spalte sind die Altersgruppen aufgeführt, die jeweils 5 Jahre umfassen. Die zweite und dritte Spalte zeigen die Meßwerte für die Männer. Spalte 2 enthält die Mittelwerte jedes einzelnen Vertreters der jeweiligen Altersgruppe, Spalte 3 den Mittelwert der Altersgruppe. Spalte 4 und 5 zeigen die Meßwerte nach dem gleichen Anord-

nungsschema für die Frauen. Tabelle II, nach demselben Prinzip aufgebaut, zeigt die Mittelwerte für die Nodi.

Vergleicht man nun die untereinanderstehenden Mittelwerte der Altersgruppen miteinander, so kann man zwar gewisse Schwankungen in der Größenordnung feststellen, diese Variationen folgen aber keiner erkennbaren Gesetzmäßigkeit und müssen als rein zufällig angesehen werden.

Alter und Geschlecht scheinen demnach keinen erkennbaren und vor allem entscheidenden Einfluß auf die Form des Monilethrixhaares zu nehmen. Sie konnten jedenfalls bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen nicht beobachtet werden.

Mit der Zusammenstellung in den Tabellen III und IV sollte untersucht werden, ob ein jahreszeitlicher Einfluß auf die Gestaltung des Monilethrixhaares zu verzeichnen ist.

Die Tabellen sind nach demselben Ordnungsschema wie die Tabellen I und II aufgebaut, nur finden sich in der ersten Spalte die Monate angegeben, in denen die Haare entnommen wurden. Die Tabelle III zeigt die Aufstellung für die Meßwerte der Längeneinheiten und die Tabelle IV die für die Nodi.

Auch hier scheinen die Schwankungen nicht gesetzmäßig zu sein und ebenfalls dem Zufall unterworfen.

Ob noch weitere einflußnehmende Faktoren wie endokrine Einflüsse, der Verteilungsmodus und die Prädilektionsstellen der Spindelhaare, sowie Umweltfaktoren wie Ernährung und Klima bei der Prägung der Monilethrixhaare und für ihr Aussehen mitbestimmend sind, konnte bei dem vorgegebenen Material und im Rahmen dieser Arbeit nicht nachgegangen werden.

VII. Statistische Berechnungen der Meßwerte und ihre Ergebnisse

Nach Abschluß der Voruntersuchungen, die gezeigt haben, daß Faktoren wie Alter, Geschlecht, Jahreszeit und vielleicht auch weitere Faktoren wie Ernährung, Klima, hormonelle Einflüsse und Praedilektionsstellen möglicherweise keinen entscheidenden Einfluß auf die Maße der einzelnen Spindeln nehmen, soll zuerst ein Überblick über die Größenordnung der gefundenen Werte gegeben werden: Bei der Berechnung der Familienmittelwerte ergab sich für die Nodi ein höchster Meßwert von $92,6\mu$ und ein niedrigster Meßwert von $76,7\mu$. Die Meßwerte der Internodusbreiten lagen zwischen $49,18\mu$ und $44,76\mu$. Die Größen der Längeneinheiten bewegten sich zwischen $752,6\mu$ und $581,6\mu$.

Tabelle V zeigt eine Aufstellung der gefundenen Familienmittelwerte: In der ersten Spalte sind die Bezeichnungen der einzelnen Familien - I, II, III, IV, V - untereinander aufgeführt. In den drei folgenden Spalten sind die Familienmittelwerte für jedes der drei Strukturelemente zu ersehen.

A. Intrafamiliäre Variabilität

Als nächster Schritt wurden nun die Meßwerte der drei Strukturelemente unabhängig voneinander und für jede Familie gesondert betrachtet. Dabei zeigte sich, daß die 20 Meßwerte, die bei der Untersuchung für jedes der drei Strukturelemente bei einem Probanden gefunden wurden, nicht einer Normalverteilung im statistischen Sinne folgten, d.h. die Werte zeigten keine Streuung nach dem Muster der Gauß'schen Glockenkurve. Darum wurde für die Berechnung der intrafamiliären Variabilität ein verteilungsfreies Verfahren angewandt, der H-Test nach KRUSKAL und WALLIS.

Die Werte eines Strukturelementes von einer Familie wurden alle zusammen der Größe nach geordnet, die sich ergebenden Rangzahlen dann wieder für den einzelnen Probanden herausgezogen und addiert. Die berechneten Rangsummen wurden in die Formel für den H-Test eingesetzt, und der daraus bestimmte Wert H in einer Tabelle aufgesucht, die über die Signifikanz Auskunft gab.

Es wurden also bei jeder Familie entsprechend den drei Strukturelementen drei H-Teste durchgeführt; insgesamt also fünfzehn für die fünf Familien.

Tabelle VI zeigt die gewonnenen Ergebnisse in fünf Reihen für die Familien I-V und zwar in der ersten Spalte die Bezeichnung der Familie, in der zweiten Spalte die Zahl der Familienmitglieder (k) und in der dritten Spalte die Zahl der Meßwerte (N). Die folgenden Spalten bringen den für jedes Strukturelement gefundenen H-Wert mit dem zugehörigen Signifikanzniveau in der benachbarten Spalte.

Bei der Berechnung der intrafamiliären Variabilität fanden sich in jeder Familie signifikante Unterschiede in den Meßwerten für die untersuchten drei Strukturelemente wie sie Tabelle VI zeigt.

Die Abbildungen 8 - 10 versuchen, diese Ergebnisse graphisch darzustellen. Auf der Waagerechten hat jeder Proband eine Stelle und zwar so, daß jeweils alle Probanden einer Familie nebeneinanderstehen und innerhalb der Familie durchnummeriert sind. Auf der Senkrechten ist die Skala der μ -Werte abgetragen und zwar auf Abbildung 8 die Werte für die Längeneinheiten in einem Bereich von $450\mu - 900\mu$, auf Abbildung 9 die Werte für die Nodi in einem Bereich von $60\mu - 105\mu$, auf Abbildung 10 die Werte für die Internodi in einem Bereich von $30\mu - 60\mu$.

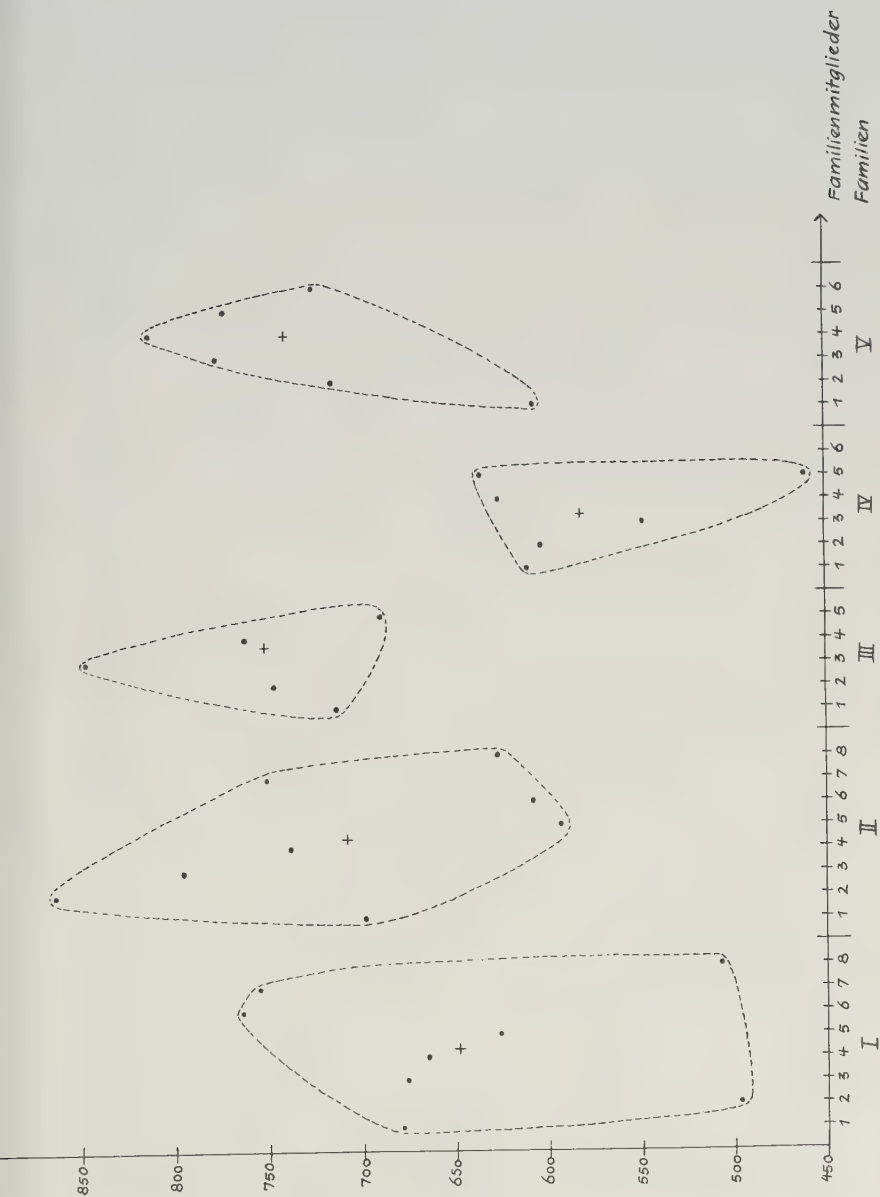


Abb. 8: Graphische Darstellung der Meßwerte der Längeneinheiten

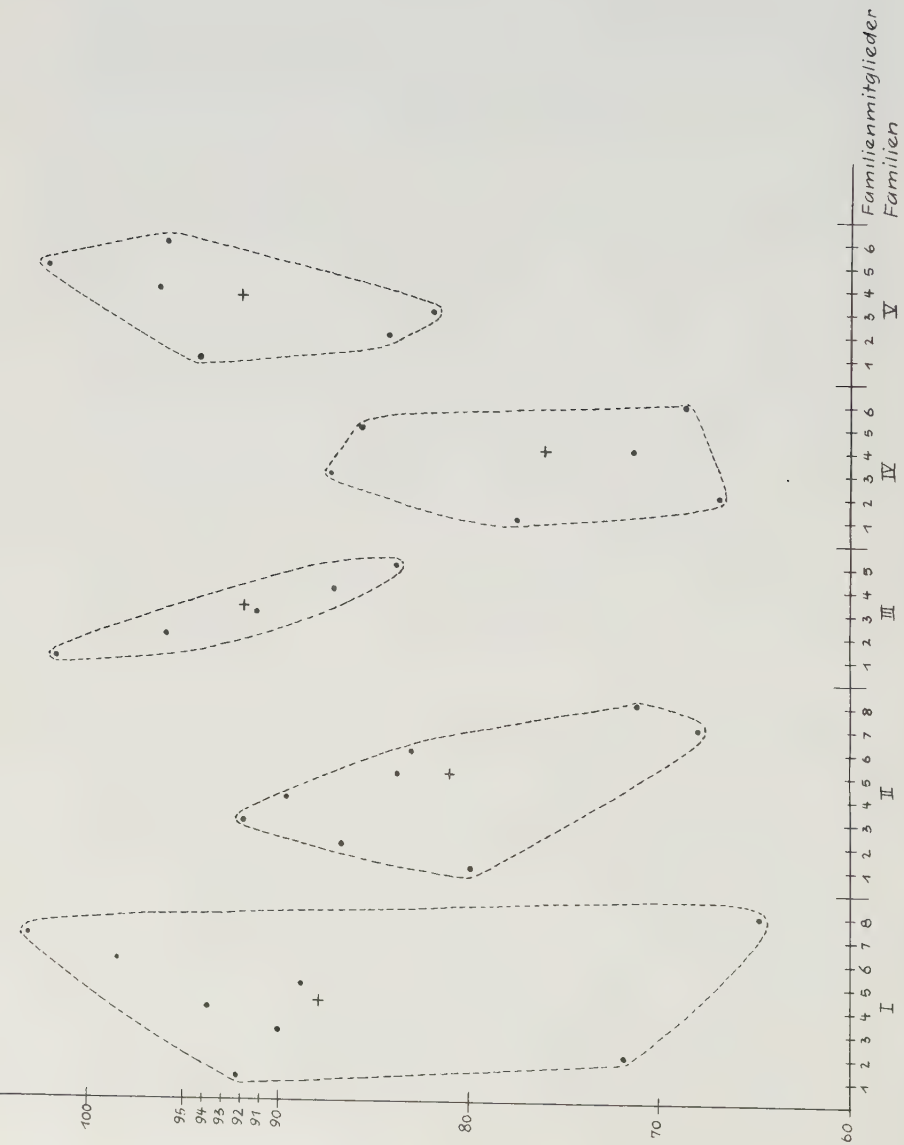


Abb. 9: Graphische Darstellung der Meßwerte der Nodi

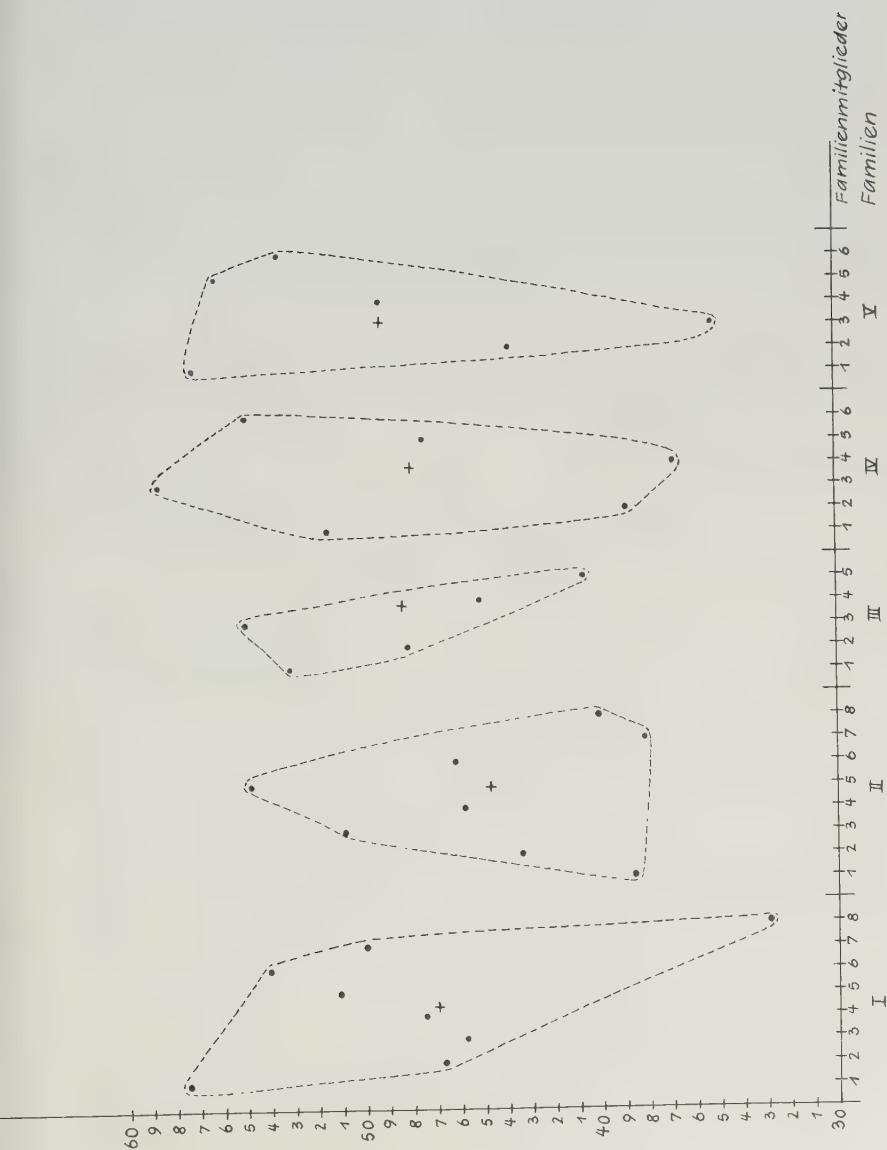


Abb. 10: Graphische Darstellung der Meßwerte der Internodi

Der durchschnittliche Meßwert eines jeden Probanden ist eingezeichnet. Durch eine umrandende Linie sind die Werte je einer Familie abgegrenzt. Die intrafamiliäre Variabilität wird deutlich an der Streuung innerhalb der Familienfelder.

B. Interfamiliäre Variabilität

Nachdem die Unterschiede der Spindelmaße innerhalb der einzelnen Familien berechnet worden sind, sollen nun die Mittelwerte der einzelnen Strukturelemente - wiederum unabhängig voneinander - von allen fünf Familien miteinander verglichen werden.

Zur Bestimmung dieser interfamiliären Variabilität wurden zunächst die Mittelwerte der einzelnen Strukturelemente bei jedem Familienmitglied berechnet. Die Tabellen VII bis XI zeigen die Ergebnisse und zwar für je eine der fünf Familien auf einer Tabelle. Auf der einzelnen Tabelle finden sich die Werte der Strukturelemente für jedes einzelne Familienmitglied. Die Familienmitglieder sind in der Zahlenfolge 1 bis 8 bezeichnet und in Ruoriken untereinander geordnet.

Es ergab sich, daß diese Mittelwerte der einzelnen Strukturelemente einer Normalverteilung folgten; deswegen konnte das Verfahren der Varianzanalyse für die Berechnung der interfamiliären Variabilität angewandt werden. Die Mittelwerte der einzelnen Strukturelemente aller 33 Probanden bildeten die Grundlage für die Varianzanalyse.

Der Rechengang der Varianzanalyse, basierend auf Formeln, die mit Quadratsummen arbeiten, ist folgender:

$$\text{Insgesamt: } S = \sum_{i=1}^g \sum_{k=1}^N x_{ik}^2 - N \bar{x}^2$$

Zwischen den Familien: $S_z = \sum_{i=1}^g N_i \bar{x}_i^2 - N \bar{x}^2$

Innerhalb der Familien: $S_I = S - S_z$

Dabei bedeuten:

x_{ik} = Mittelwert des k-ten Angehörigen der i-ten Familie

g = Zahl der Familien

N_i = Zahl der Angehörigen der i-ten Familie

$\bar{x}_i = \frac{1}{N_i} \sum_{k=1}^{N_i} x_{ik}$ = Mittel der i-ten Familie

$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^g \sum_{k=1}^{N_i} x_{ik}$ = Gesamtmittel

ν = Zahl der Freiheitsgrade, speziell

$\nu = N-1$ insgesamt

$\nu = g-1$ zwischen

$\nu = N-g$ innerhalb der Familien

Die auf diese Weise berechneten Ergebnisse finden sich in Tabelle XII zusammengestellt.

Somit wurden drei Varianzanalysen - entsprechend jedem Strukturelement - durchgeführt. Als entscheidendes Ergebnis ist dabei der Wert F anzusehen, da er anzeigt, ob eine Signifikanz vorliegt oder nicht. Dabei zeigte das Gesamtergebnis für die Längeneinheiten einen hochsignifikanten Wert, für die Nodi wurde ein signifikantes Ergebnis errechnet, während sich für die Internodi keine Signifikanz nachweisen ließ.

Die Abbildungen 8, 9 und 10 veranschaulichen erneut diese Verhältnisse graphisch: ausschlaggebend sind jetzt die Mittelwerte der Familien und zwar sind diese jeweils durch ein + auf dem Familienfeld dargestellt. Die Abbildung 8 zeigt, wie das Niveau der Mittelwerte für die Längeneinheiten stark variiert, von $752,6\mu$ bis $581,5\mu$. Die Mittelwerte der Nodi (Abb. 9) wiesen eine geringere Schwankungsbreite, Werte zwischen $92,60\mu$ und $76,71\mu$, auf, lassen aber doch eine deutliche Verschiebung gegeneinander in der Senkrechten erkennen. Dagegen sind die Mittelwertsymbole der Internodi im Bereich von $49,18\mu$ bis $44,76\mu$ fast zu einer Waagerechten zusammengedrückt. Entsprechend sind auch die Familienfelder auf Abbildung 8 stark, auf Abbildung 9 weniger und auf Abbildung 10 kaum gegeneinander verschoben.

Mit diesem Verfahren der Varianzanalyse konnte allerdings nur geprüft werden, ob allgemein Unterschiede zwischen den Familien bestanden. Der Test gab keine Auskunft, welche Familien sich unterscheiden.

Um dieses festzustellen wurde der t-Test angewandt, bei dem die Mittelwerte der Strukturelemente der einzelnen Familien miteinander verglichen wurden. In Tabelle V (erläutert auf Seite 17) sind diese Mittelwerte aufgeführt.

Die Formel für den t-Test lautet:

$$t = \frac{\bar{x}_i - \bar{x}_j}{s_w} \cdot \sqrt{\frac{N_i \cdot N_j}{N_i + N_j}}$$

$\bar{x}_i$ = Mittelwerte der Familien bei den einzelnen Strukturelementen

s_w = Wurzel aus der Varianz innerhalb der Gruppen ($S_T/(N-g)$). Sie wurde berechnet bei der Varianzanalyse und ist aus Tabelle XII zu ersehen.

N_i = Zahl der einzelnen Familienmitglieder in den jeweils miteinander verglichenen Familien

Der Freiheitsgrad betrug wie bei der Varianzanalyse 28. Der berechnete t-Wert wurde in einer t-Tabelle nachgeschlagen, die über die vorliegende Signifikanz Auskunft gab.

Der t-Test wurde für die Maße der Nodi und der Längeneinheiten durchgeführt, da eben bei diesen Strukturelementen in der Varianzanalyse signifikante Unterschiede festgestellt waren. Jedoch muß man bei der Beurteilung der Signifikanz bei derartigen multiplen Vergleichen vorsichtig sein und die Resultate mit Vorbehalt beurteilen (vgl. hierzu IHM, 1957).

Die Tabelle XIII zeigt die Ergebnisse des t-Testes bei den Längeneinheiten für alle Familien. Es wurden jeweils zwei Familien miteinander verglichen und zwar nennt Spalte 1 die beiden Familien (bezeichnet mit a und b), die Spalten 2 und 3 führen die zugehörigen Mittelwerte auf (Spalte 2 die Werte für a, Spalte 3 die Werte für b). In Spalte 4 steht der errechnete t-Wert (erläutert s.o.). In Spalte 5 ist der Grad der Signifikanz der beiden verglichenen Mittelwerte angegeben. Es wurden nur P-Werte unter 0.01 als signifikant angesehen.

Es zeigte sich, daß Familie IV von den Familien II, III und V abwich, für alle anderen Familien ließen sich in den Größen ihrer Längeneinheiten keine Unterschiede nachweisen.

Tabelle XIV zeigt nach dem gleichen Anordnungsschema die Ergebnisse des t-Testes für die Meßwerte der Nodi. Hierbei ergab sich nur ein signifikanter Unterschied für die Familien IV und V. Die anderen Familien wichen in den Größen ihrer Nodibreiten nicht voneinander ab.

Diese Rechenergebnisse lassen sich ebenfalls wiedererkennen auf den Abbildungen 8 und 9. Die Abbildung 8 zeigt die Sonderstellung der Familie IV dadurch, daß sie sich mit den anderen Familienfeldern in der Senkrechten nicht trifft oder nur eine schmale Zone in der Senkrechten mit ihnen gemeinsam hat. Die Abbildung 9 zeigt die Verhältnisse für die Maße der Nodi.

Auch hier findet sich wiederum die besondere Stellung der Familie IV, die mit den Familien III und V nur einen kleinen Bezirk in der Senkrechten gemeinsam hat.

Die Ergebnisse des t-Testes zeigten also, daß nicht grundsätzlich alle Familien in der Ausprägung ihrer Monilethrixhaare voneinander zu unterscheiden waren. Wenn man die fünf Familien nach ihren Mittelwertgrößen geordnet hintereinanderstellt, so fällt auf, daß es große Unterschiede zwischen den Eckpositionen gibt. Von jedem Wert zum nächsthöheren gibt es aber keinen signifikanten Unterschied, so daß man den Übergang als fließend bezeichnen kann.

Tabelle XV soll diese Aussage veranschaulichen. In dem ersten Schema sind die Familien nach der Größe ihrer Längeneinheiten geordnet. In der ersten Zeile findet man die Rangplätze von 1 bis 5; in der zweiten Zeile sind die Familien eingetragen, die den darüberstehenden Rangplatz einnehmen. In der folgenden Zeile findet sich der jeweils berechnete Durchschnittswert für die Längeneinheiten der Familien.

Die Schemata darunter zeigen denselben Aufbau für die Nodi und die Internodi..

C. Kovarianzanalyse

Aus der Tabelle XV geht hervor, daß in den Familien, die große Längeneinheiten aufwiesen, auch relativ große Nodi zu finden sind. Dies legte die Vermutung nahe, daß die Strukturelemente auf irgendeine Weise voneinander abhängig sind. Dabei taucht die Frage auf, ob man nicht zu einer exakteren Aussage über eine mögliche Variabilität der Monilethrixhaare der einzelnen Familien kommen kann, wenn man diese Korrelation berücksichtigt.

Daher wurde also versucht, alle Unterschiede zwischen den Familien zusammen in einem einzigen statistischen Test zu erfassen.

Zu diesem Zweck wurde ein auf der Berechnung der Kovarianzmatrix beruhendes Verfahren angewandt. Es basiert nicht nur wie bei der Varianzanalyse auf der Berechnung von Quadratsummen a_{ii} , sondern es werden auch Produktsummen a_{IJ} zwischen den einzelnen Merkmalen berechnet, die man mit den Quadratsummen in einer sogenannten Kovarianzmatrix zusammenfaßt:

$$S_w = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix}$$

Die Gesamtkovarianzmatrix läßt sich wie die gesamte Quadratsumme bei der Varianzanalyse in eine Matrix S_I = innerhalb und eine Matrix S_Z = zwischen den Familien zerlegen. Statt "F" prüft man $S_I/\det(S_I+S_Z) = U$. Aus U läßt sich ein χ^2 -Wert für $\vee$ Freiheitsgrade berechnen, der über die Signifikanz Auskunft gibt. (Näheres bei ANDERSON: An Introduction to Multivariate Statistical Analysis, Seite 211-215).

Zunächst wurde die Analyse für alle drei Strukturelemente durchgeführt, wobei die Kovarianzmatrizen $S = S_I + S_Z$ und S_I mit Hilfe des Rechenautomaten TR 4 der Zentralen Rechenanlage der Universität Marburg errechnet wurden. Die Division der Determinanten ergab einen Wert U von 0,4777, was einem χ^2 für 12 Freiheitsgrade von 20,66 entsprach. Für diesen Wert war ein P-Wert von 0,10 bis 0,05 aus der χ^2 -Tabelle zu ersehen. Das bedeutet, es läßt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Meßwerten der einzelnen Familien erkennen, wenn man die drei Strukturelemente zusammen betrachtet.

Läßt man die Internodibreiten bei der Analyse weg, so ergibt sich ein Wert U von 0,483, was einem χ^2 -Wert von 20,90

entspricht. Der P-Wert beträgt in diesem Falle bei 8 Freiheitsgraden 0,01. Dies deutet wieder auf familiäre Unterschiede hin. Jedoch ist es bei einer statistischen Analyse gefährlich, sich hinterher auf diejenigen Merkmale zu beschränken, die ein signifikantes Ergebnis erbringen. So gibt es nach diesen sich widersprechenden Resultaten allenfalls einen Hinweis auf familiäre Unterschiede.

VIII. Diskussion

Aus den Ergebnissen der statistischen Berechnung der intra-familiären Variabilität kann geschlossen werden, daß jedes Familienmitglied seine besonderen Monilethrixhaare besitzt. Die Unterschiede scheinen sich aber in sehr engen Grenzen zu bewegen. Dieses unterschiedliche Aussehen der Monilethrixhaare könnte dadurch zustande kommen, daß weitere Faktoren gestaltend mitwirken. Hierbei könnte es sich um Gene handeln, die auch bei der normalen Ausprägung der Haare beteiligt sind. In erster Linie wäre dabei an Gene zu denken, die das Längen- sowie das Dickenwachstum der Haare bewirken. Man kann ja auch in Familien mit normal geformten Haaren feststellen, daß es Träger von schnell und langsam wachsenden Haaren gibt. Auf der anderen Seite gibt es ebenso Träger von dicken Haaren und andere mit sehr feinen Haaren, auch innerhalb der gleichen Familie. Diese Gene spielen sicherlich bei der Ausprägung der Monilethrixhaare eine Rolle: Große Längeneinheiten bei Monilethrix-Kranken wären dann auf ein Gen zurückzuführen, das die Haare schnell wachsen läßt. Bei Patienten mit dicken Nodi müßte hingegen das Gen wirksam werden, welches für das Dickenwachstum bestimmend ist, da der Nodus in seinem Aufbau dem gesunden Haar entspricht.

In zweiter Linie kämen für die Ausprägung der monileformen Haare weitere Faktoren in Betracht, wie endokrine Einflüsse, Alter und Geschlecht des Erkrankten. Derartige Faktoren konnten aber im Rahmen dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden; sie sind also zumindest nur schwach wirksam.

Denkbar wäre auch, daß der Verteilungsmodus und die Praedilektionsstellen oder ein individueller Rhythmus des Haarwachstums für das Aussehen der Spindelhaare mitbestimmend sind.

Schließlich könnten auch Umweltfaktoren, wie Ernährung, Klima und Jahreszeit bei der Prägung der Monilethrix-haare mitwirken. All diese verschiedenartigen Faktoren setzen sich zu einem individuellen Gefüge zusammen, das die unterschiedliche Ausprägung der einzelnen Monilethrix-haare bewirkt. Das spezielle Monilethrix-Gen verbindet sich mit einem individuellen Genmilieu zu einer Einheit, deren Phänotyp wir durch unsere Messungen erfaßt haben.

Bei der getrennten Berechnung der interfamiliären Variabilität für die Maße der Längeneinheiten und die Nodi ergaben sich signifikante Unterschiede für die einzelnen Familien. Das bedeutete, daß die Voraussetzungen, wie sie für die intrafamiliäre Variabilität erörtert wurden, ein familienspezifisches Niveau besäßen, wodurch die wechselnden familiären Mittelwerte für die Längeneinheiten und für die Nodi bedingt wären. Durch das Zusammenspiel der möglichen einflußnehmenden, familienspezifischen Faktoren könnte bewirkt werden, daß sich eine Familie durch besonders dicke Nodi auszeichnet, eine andere wiederum durch besonders große Längeneinheiten.

Die globale Berechnung über die Kovarianzmatrix, die zu einer viel vorsichtigeren Beurteilung führt, gibt jedoch keine eindeutig signifikanten Ergebnisse, nur einen deutlichen Hinweis, so daß die interfamiliäre Variabilität vorläufig nicht als sicher, sondern nur als wahrscheinlich angenommen werden kann. Da die einzelnen Familienangehörigen zum Teil unter sehr unterschiedlichen Bedingungen lebten, die Meßwerte ihrer einzelnen Strukturelemente sich aber doch in relativ engen Grenzen bewegten, darf man wohl annehmen, daß hier Umweltfaktoren für die Gestaltung des Monilethrixhaares weitgehend ausscheiden. Bei der Bildung eines familienspezifischen Niveaus müßten also genetische Faktoren eine bedeutenderere Rolle spielen als andere endogene oder exogene Faktoren.

Es muß wieder an die Gene gedacht werden, die das Längenwachstum und das Dickenwachstum bestimmen und an solche, die endogen biologische Vorgänge steuern.

Interessant aber auch überraschend war die Beobachtung, daß die Längen und die Breiten in gewissen Grenzen voneinander abhängig zu sein schienen. Man konnte feststellen, daß bei monileformen Haaren mit dicken Nodi auch relativ große Längeneinheiten aufzufinden waren und daß Spindelhaare mit schmalen Nodi auch relativ kleine Längeneinheiten besaßen. Tabelle V (erläutert auf Seite 17) zeigt diese Zusammengehörigkeit noch einmal deutlich. Diese Beobachtung führte dazu, daß das auf der Kovarianzmatrix beruhende Verfahren für die Längeneinheiten und die Nodi durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse des t-Testes aber zeigten, daß sich nicht grundsätzlich alle Familien im Aussehen ihrer Spindelhaare voneinander unterschieden. Wie aus Tabelle XV zu ersehen ist, bestehen zwar große Unterschiede zwischen den Eckpositionen, wenn man die Familien auf Rangplätze verteilt, dazwischen aber liegen fließende Übergänge von Familie zu Familie.

Für die Maßeinheiten der Internodi bei der Berechnung der interfamiliären Variabilität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Familien, während sich für die intrafamiliäre Variabilität signifikante Unterschiede zeigten.

Die Erklärung ist folgendermaßen: Die innerhalb der einzelnen Familien festgestellte Streuung gruppiert sich überall eng um die gleichen Mittelwerte. Diese Mittelwerte liegen alle in einem Bereich von $49,18\mu$ und $44,76\mu$ und können in allen Familien als fast gleich groß angesehen werden, d.h. die Ausprägung der Internodi ist in allen Familien fast gleich groß. Diese Tatsache ist dafür verantwortlich, daß sich zwischen den Familien keine Unterschiede finden.

Dieses Faktum wurde auch bei der Berechnung der Kovarianzmatrizen bewiesen, in die die Meßwerte aller drei Strukturelemente der Familien eingingen. Durch diese Konstanz der Internodi konnte sich auch in dieser Rechnung keine Signifikanz zwischen den Familien mehr zeigen.

Familienspezifische Faktoren, wie sie bei der unterschiedlich ausgeprägten Struktur der Längeneinheiten und der Nodi zu vermuten sind, scheinen bei der Gestaltung der Internodi kaum noch mitzuwirken. So darf wohl im Internodus, an dem familienspezifische Einflüsse offenbar nicht zur Auswirkung kommen, der Hauptmanifestationspunkt des Monilethrix-Gens gesehen werden.

Dieser Befund könnte dann auch die Ansicht VIRCHOWs bestätigen, der den Internodus als den pathologischen Abschnitt des Monilethrixhaares ansah.

IX. Zusammenfassung

Die monileformen Kopfhaare von 33 an Monilethrix erkrankten Patienten aus fünf Familien wurden mikroskopisch vermessen und unter Zuhilfenahme statistischer Berechnungen auf ihre intra- und interfamiliäre Variabilität hin untersucht.

Bei der intrafamiliären Variabilität ergaben sich signifikante Unterschiede bei den Meßwerten der untersuchten Strukturelemente: Nodi, Internodi und Längeneinheiten. Faktoren, die diese Unterschiede bewirken könnten, werden erörtert und untersucht.

Bei den interfamiliären Variabilitäten fanden sich Hinweise auf signifikante Unterschiede bei den Meßwerten der Nodi und denen der Längeneinheiten. Daraus wurde geschlossen, daß die einflußnehmenden Faktoren ein familienspezifisches Niveau besitzen müssen.

Bei den Meßwerten der Internodi hingegen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Familien festgestellt werden. Dieses Ergebnis wurde dahingehend interpretiert, daß nur am Internodus die Wirkung des Monilethrixgens zum Ausdruck kommt ohne von familienspezifischen Einflüssen überdeckt zu werden.

X. Literatur

- Alexander, J.O.D.
u.P.W.Grant: Monilethrix. Report of three cases with extensive family history. Scot.med.J. 3, 356 (1958)
- Anderson, T.M.: An introduction to multivariate statistical analysis. John Wiley & Sons, Inc. New York-London-Sidney 1965
- Anderson McCall: Monilethrix. Lancet 1883 II, 140
- Artom, M.: Aplasia monileforme dei capelli (Monilethrix). Giorn.ital.derm.sif. 68, 1547 (1921)
- Baker, H.: An investigation of monilethrix. Brit. J.Derm. 74, 24 (1962)
- Beaty, W.
u.J.A.Scott: Monileform hairs (Monilethrix). Brit. J.Derm. 4, 171 (1892)
- Cockayne, E.A.: Inherited abnormalities of the skin. London Oxford Univ.Press 1933
- Darier, J., J.Civatte
u. A.Tzanck: Précis de Dermatologie. Paris Masson 1947
- Delahaye: Monilethrix en dominance régulière. Bull. Soc.franc.Derm.Syph. 60, 402 (1953)
- Deraemaeker, R.: Monilethrix. Report of a family with special reference to some problems concerning inheritance. Amer.J.hum. Genet. 9, 195 (1957)
- Fernet, P.
u.S.Rabeau: Un cas d'aplasie monileforme des cheveux. Bull.Soc.franc.Derm.Syph. 28, 401 (1921)
- Galewski, E.: Monilethrix (Croocker). Jadassohn: Hdb. f.H.u.G., Bd. 13, T.1, S. 195 (1932)
- Gilchrist, C.: A case of monilethrix with an unusual distribution. J.cutan.Dis. 14, 157 (1898)

- Golay, J.: Le monilethrix. Ann.Derm.Syph.(Paris) 3, 294 (1922)
- Gotttron, W.: Monilethrix und gleichzeitiges Vorliegen einer Nageldystrophie (Onychorrhexis) bei einem 48-jährigen Kranken. Derm.Wschr. 100, 402 (1935)
- Grosfeld, J.C.M., J.A.Mighorst u. T.M.G.F.Moolhuysen: Monilethrix en Trichorrhexis nodosa. Ned.T.Geneesk. 109, 218 (1965)
- Grüneberg, H.: An analysis of the 'pleiotropic' effects of a new lethal mutation in the rat. Proc.roy.soc.B. 125, 123 (1938)
- Guszmán, J.: Anatomie und Klinik der Monilethrix. (Aplasia pilorum intermittens). Derm.Zschr. 13, 33 (1906)
- Hadorn, E.: Zur Pleiotropie der Genwirkung. Arch.Klaus-Stift.Vererb.-Forsch.Ergänzungsband zu Bd. 20, 82 (1945)
- Hallopeau: Aplasia monileforme des cheveux. Bull.Soc.franc.Derm.Syph. 1890, 427
- Hanhart, E.: Erstmaliger Hinweis auf das Vorkommen eines monohybrid rezessiven Erbganges bei Monilethrix. Arch.Klaus.-Stift.Vererb.-Forsch. 30, 1 (1955)
- Heuck, O.: Studien über die Vererbung von Hautkrankheiten; VII Monilethrichosis. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 147, 196 (1924)
- Heydt, G.E.: Zur Kenntnis des Monilethrix-Syndroms. Arch.klin.u.exper.Derm. 217, 15 (1963)
- Heydt, G.E.: Intrafamiliäre Expressivitätsschwankungen des Monilethrix-Gens. Arch.klin.u.exper.Derm. 219, 415 (1964)
- Hudelo: Aplasia monileforme des cheveux. Ann.Derm.Syph. (Paris) 3, 1144 (1892)
- Hübschmann, C.: Zur Kenntnis der Aplasia pilorum intermittens (Monilethrix). Inaugural-Dissertation, Zürich 1906

- Ihm, P.: Varianzanalyse und Konfidenzbehauptungen. Der Züchter 27, 172 (1957)
- Ingram, J.T.: Monilethrix. Brit.J.Derm. 46, 272 (1934)
- Keining, E. u. O.Braun-Falco: Dermatologie und Venerologie. J.F.Lehmanns Verlag, München 1961
- Kisličenko, L.: Beitrag zur Kenntnis der Spindelhaare (Monilethrix). Derm.Wschr. 1, 515 (1939)
- Klingmüller, G.: Monilethrix mit 48-stündigem Rhythmus. Hautarzt 5, 23 (1954)
- Koch, W.: Gemeinsames familiäres Auftreten von Schlüsselbildungen an den Nägeln und Haarveränderungen. Derm.Wschr. 108, 237 (1939)
- Korn-Heydt, G.E.: Zur Kenntnis des Erbganges der Monilethrix. 8.Tagg.Dtsch.Ges.Anthrop. 1964
- Korn-Heydt, G.E.: persönliche Mitteilungen
- Leeuwen, van T.: Über Ursache und Behandlung von Moniletrichosis. Acta derm.-venereol. (Stockh.) 9, 303 (1928)
- Lenartowitz: Monilethrix. Zbl.Haut- u.Geschl.Kr. 33, 149 (1930)
- Lienert, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. A.Hain Verlag, Meisenheim am Glan, 1962
- Low, R.C.: The pathology and etiology of monilethrix. J.Path.Bact. 14, 230 (1910)
- Lutz, W.: Aplasia pilorum intermittens. Schweiz. med.Wschr. 2, 136 (1921)
- Mackee, C.M. u. I.Rosen: Monilethrix. A clinical and histopathological study with a report of 6 cases and review of the literature. J.cutan. Dis. 34, 444 (1916)
- Martin-Scott, I.: Monilethrix. Brit.J.Derm. 62, 35 (1950)
- Mazzanti, C.: Aplasia monileforme dei capelli in un giovane con infantilismo. Giorn.Derm. Sif. 70, 161 (1929)

- Miescher, G.: Monilethrix der Kopfhaare, Achselhöhlen und Schamhaare. Dermatologica (Basel) 89, 41 (1943)
- Miescher, G. u. S. Stierlin: Monilethrix. Dermatologica (Basel) 106, 291 (1953)
- Mittenecker, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. F. Deuticke Verlag, Wien 1963
- Ormsby u. Mitchell: Atrophia pilorum Monilethrix. Arch. Derm. Syph. (Chic.) 10, 393 (1924)
- Pinetti, P.: Contributo allo studio dell'aplasia monileforme. Giorn. ital. Derm. Sif. 75, 1249 (1934)
- Pinkus, H.: Embriology of hair: In Montagna Ellis: The biology of hairgrowth. New York: Acad. Press 1958
- Polland, R.: Über Aplasia pilorum monileformis. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 111, 827 (1912)
- Prieur, M. u. M. Trénel: Monilethrix et cataracte familiale. Bull Opthal. (Paris) 8, 794 (1930)
- Rácz, J. u. K. Turi: A monilethrix mint pilo ocularis syndroma. Katonaorvoi Szle 9, 1954 (Különlenyomat)
- Rosenthal, S. K. u. E. Spreiregen: Zur Kenntnis der Monilethrix. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 154, 17 (1928)
- Ruggles, E. W.: Monilethrix. J. cutan. genito-urinary Dis. 18, 500 (1900)
- Sabouraud, R.: Le Monilethrix. In: Nouvelle Pratique dermatologique 7. Paris: Masson & Cie. 1936
- Sabouraud, R.: Sur les cheveux monileformes. Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 3, 781 (1892)
- Salomon, T. u. U. W. Schnyder: Über die Monilethrix. Arch. klin. exp. Derm. 215, 105 (1962)
- Schnyder, U. W. u. K. Schwarz: Monilethrix mit Neigung zur spontanen Involution. Dermatologica (Basel) 112, 555 (1955)

- Smith, W.: A rare nodose condition of the hair. Brit.med.J. 1879 II, 291
- Solomon, I.L. u. O.G.Green: Monilethrix. Its occurrence in 7 generations, with one case that responded to endocrine therapy. New Engl.J.Med. 269, 1279 (1963)
- Sorsby, A.: Monilethrix. In: Clinical Genetics, p. 220. London: Butterworth & Co. 1953
- Stern, C.: Grundlagen der menschlichen Erblehre. Musterschmidt Verlag, Göttingen 1955
- Strandberg, J.: A contribution to our knowledge of aplasia monileformis. Acta derm.-venereol. (Stockh.) 3, 650 (1922)
- Tenneson: Keratose pilaire et aplasie monileforme des cheveux. Ann.Derm.Syph. (Paris) 3, 1146 (1892)
- Thiel, E.: Monilethrix und Frühstar. Hautarzt 10, 271 (1959)
- Tomkinson, J.G.: Monilethrix, a second group of familial cases. Brit.med.J. 1932 II, 1009
- Tomkinson, J.G.: Monilethrix. Brit.med.J. 1935 I, 526
- Tomkinson, J.G.: The incidence of monilethrix. Brit.med.J. 1936 II, 1027
- Touraine, A.: Monilethrix. Hérité mendélienne dominante. Bull.Soc.franc.Derm.Syph. 40, 402 (1933)
- Touraine, A. u. L.Gole: Monilethrix familiale. Recherche sur la fonction pilaire. Bull.Soc.franc.Derm.Syph. 40, 719 (1933)
- Toyama, J. u. T.Ohno: Über Monilethrix. Jap.J.Derm.Urol. 24, 1 (1925)
- Trénel, M. u. M.Prieur: Monilethrix familiale héréditaire et cataracte héréditaire. A propos de l'alopecie familiale héréditaire. Rev. neurol. 1, 232 (1931)
- Vogel, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961

- Walzer, A.: Monilethrix and Koilonychia. Arch.Derm. Syph. (Chic.) 21, 105 (1930)
- Wendt, G.G.: Untersuchungen über die Häufigkeit und die Mutationsrate menschlicher Erbkleiden sowie über die Veränderungen dieser Faktoren in der Zeit und von Ort zu Ort. Z.Haut- u.Geschl.Kr. 28, 351 (1960)
- Wendt, G.G.: Praktische Erfahrungen bei der Sammlung aller Fälle von Huntingtonscher Chorea aus dem Bundesgebiet. Strahlenschutz, Heft 17 (1960)

A n h a n g

Alter	M ä n n e r		F r a u e n	
	Mittelwert d.Probanden	Mittelwert d. Altersgruppe	Mittelwert d.Probanden	Mittelwert d. Altersgruppe
0- 5J.	679,6 μ 417,2 μ 627,7 μ	574,8 μ	747,7 μ	747,7 μ
6-10J.	738,1 μ 502,3 μ	620,2 μ	—	—
11-15J.	713,6 μ 796,0 μ	754,8 μ	755,8 μ	755,8 μ
16-20J.	713,5 μ 604,3 μ	658,9 μ	611,1 μ	611,1 μ
21-25J.	704,1 μ 812,3 μ 679,2 μ	731,8 μ	722,9 μ 863,7 μ 549,0 μ	711,5 μ
26-30J.	670,6 μ	670,6 μ	764,7 μ 848,3 μ 678,8 μ	763,9 μ
31-35J.	608,8 μ 751,3 μ 665,1 μ	675,1 μ	628,0 μ 461,5 μ	544,7 μ
36-40J.	776,4 μ	776,4 μ	720,6 μ 517,0 μ	618,8 μ
41-45J.	—	—	334,6 μ	334,6 μ
46-50J.	—	—	699,0 μ	699,0 μ
51-55J.	470,0 μ	470,0	—	—
56-60J.	690,7 μ 497,6 μ 636,9 μ	608,4	593,4 μ 626,9 μ	610,1 μ
61-65J.	747,2 μ 715,0 μ	731,1	—	—
66-70J.	—	—	763,0 μ	763,0 μ

Tab. I: Meßwerte der Längeneinheiten bei Männern und Frauen
geordnet nach Altersgruppen

Alter	M ä n n e r		F r a u e n	
	Mittelwert d. Probanden	Mittelwert d. Altersgruppe	Mittelwert d. Probanden	Mittelwert d. Altersgruppe
0- 5J.	92,2 μ 75,7 μ 88,8 μ	85,6 μ	96,1 μ	96,1 μ
6-10J.	89,8 μ 63,7 μ	76,7 μ	-	-
11-15J.	101,9 μ 92,0 μ	96,9 μ	103,2 μ	103,2 μ
16-20J.	99,5 μ 69,6 μ	84,5 μ	77,7 μ	77,7 μ
21-25J.	100,7 μ 96,5 μ 72,5 μ	89,9 μ	96,1 μ 86,9 μ 87,3 μ	90,1 μ
26-30J.	94,2 μ	94,2 μ	98,5 μ 91,1 μ 90,0 μ	93,2 μ
31-35J.	83,1 μ 68,0 μ 93,8 μ	81,6 μ	71,5 μ 68,4 μ	69,9 μ
36-40J.	82,0 μ	82,0 μ	77,5 μ 64,9 μ	71,2 μ
41-45J.	-	-	62,1 μ	62,1 μ
46-50J.	-	-	80,0 μ	80,0 μ
51-55J.	76,2 μ	76,2 μ	-	-
56-60J.	84,0 μ 71,9 μ 85,9 μ	80,6 μ	83,8 μ 71,4 μ	77,6 μ
61-65J.	102,4 μ 84,4 μ	93,4 μ	-	-
66-70J.	-	-	87,2 μ	87,2 μ

Tab. II: Meßwerte der Nodi bei Männern und Frauen geordnet nach Altersgruppen

Monat	M ä n n e r		F r a u e n	
	Mittelwert d. Probanden	Mittelwert d. Gruppe	Mittelwert d. Probanden	Mittelwert d. Gruppe
Jan.	608,8 μ 738,1 μ 796,0 μ	714,3 μ	863,7 μ 699,0 μ	781,3 μ
Feb.	—	—	—	—
März	—	—	—	—
April	679,6 μ 627,7 μ	653,6 μ	764,7 μ	764,7 μ
Mai	704,1 μ 670,6 μ 713,6 μ 690,7 μ 751,3 μ	706,1 μ	722,9 μ 747,7 μ 848,3 μ 763,0 μ 593,4 μ 628,0 μ	717,2 μ
Juni	—	—	—	—
Juli	417,2 μ 491,6 μ 652,3 μ 496,8 μ	514,4 μ	325,3 μ	325,3 μ
August	604,3 μ 636,9 μ	620,6 μ	611,1 μ 549,0 μ 626,9 μ 461,5 μ	562,1 μ
Sept.	713,9 μ 715,0 μ 776,4 μ 812,3 μ 747,2 μ	752,9 μ	720,6 μ 678,8 μ	699,7 μ
Okt.	—	—	—	—
Nov.	497,6 μ 665,1 μ	581,3 μ	755,8 μ	755,8 μ
Dez.	—	—	517,0 μ	517,0 μ

Tab. III: Meßwerte der Längeneinheiten bei Männern und Frauen
geordnet nach den Monaten der Haarentnahme

Monat	M ä n n e r		F r a u e n	
	Mittelwert d. Probanden	Mittelwert d. Gruppe	Mittelwert d. Probanden	Mittelwert d. Gruppe
Jan.	83,1 μ 89,8 μ 92,0 μ	88,3 μ	86,9 μ 80,0 μ	83,5 μ
Feb.	-	-	-	-
März	-	-	-	-
April	92,2 μ 88,8 μ	90,5 μ	98,5 μ	98,5 μ
Mai	100,7 μ 94,2 μ 84,0 μ 101,9 μ 68,0 μ	89,8 μ	96,1 μ 96,1 μ 91,1 μ 87,2 μ 83,8 μ 71,5 μ	87,6 μ
Juni	-	-	-	-
Juli	75,7 μ 63,7 μ 76,2 μ 72,5 μ	72,0 μ	62,6 μ	62,6 μ
August	69,6 μ 85,9 μ	77,7 μ	77,7 μ 87,3 μ 71,4 μ 68,4 μ	76,2 μ
Sept.	99,4 μ 84,4 μ 82,0 μ 96,5 μ 102,4 μ	92,9 μ	77,5 μ 90,0 μ	83,7 μ
Okt.	-	-	-	-
Nov.	71,9 μ 93,8 μ	82,8 μ	103,2 μ	103,2 μ
Dez.	-	-	64,9 μ	64,9 μ

Tab. IV: Meßwerte der Nodi bei Männern und Frauen geordnet nach den Monaten der Haarentnahme

Familie	Nodi	Internodi	Längeneinheit
I	87,91 μ	47,08 μ	648,3 μ
II	81,88 μ	44,76 μ	709,8 μ
III	92,06 μ	48,44 μ	752,6 μ
IV	76,71 μ	48,08 μ	581,6 μ
V	92,60 μ	49,18 μ	740,7 μ

Tab. V: Mittelwerte der Strukturelemente bei den einzelnen Familien

Familie (i)	Zahl der Familien- mitglieder (k)	Zahl der Meßwerte (N)	H-Werte bei den Längen- einheiten	Signifi- kanz- niveau P	H-Werte bei den Nodi	Signifi- kanz- niveau P	H-Werte bei den Internodi	Signifi- kanz- niveau P
I	8	160	70	0,001 =0,1%	88,9	0,001 =0,1%	46	0,001 =0,1%
II	8	160	69,2	0,001 =0,1%	67	0,001 =0,1%	50	0,001 =0,1%
III	5	100	17,6	0,01 = 1%	35	0,001 =0,1%	33,9	0,001 =0,1%
IV	6	120	43,3	0,001 =0,1%	73,2	0,001 =0,1%	63,9	0,001 =0,1%
V	6	120	26,9	0,001 =0,1%	35,8	0,001 =0,1%	48,6	0,001 =0,1%

Tab. VI: Der H-Test. Formel: $H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^K \frac{T_i^2}{N_i} - 3(N+1)$

Familien- mitglied	Nodi	Internodi	Längeneinheit
1	92,2 μ	57,8 μ	679,6 μ
2	71,9 μ	46,7 μ	497,6 μ
3	90,0 μ	45,8 μ	678,8 μ
4	93,8 μ	47,5 μ	665,1 μ
5	88,8 μ	51,9 μ	627,7 μ
6	98,5 μ	54,1 μ	764,7 μ
7	103,2 μ	50,0 μ	755,8 μ
8	64,9 μ	32,9 μ	517,0 μ

Tab. VII: Mittelwerte der einzelnen Strukturelemente
von den Angehörigen der Familie I

Familien- mitglied	Nodi	Internodi	Längeneinheit
1	80,0 μ	38,7 μ	699,0 μ
2	86,9 μ	43,4 μ	863,7 μ
3	92,0 μ	50,9 μ	796,0 μ
4	89,8 μ	45,8 μ	738,1 μ
5	83,8 μ	54,9 μ	593,4 μ
6	83,1 μ	46,2 μ	608,8 μ
7	68,0 μ	38,1 μ	751,3 μ
8	71,5 μ	40,1 μ	628,0 μ

Tab. VIII: Mittelwerte der Strukturelemente von den Angehörigen der Familie II

Familien- mitglied	Nodi	Internodi	Längeneinheit
1	101,9 μ	53,2 μ	713,6 μ
2	96,1 μ	48,1 μ	747,7 μ
3	91,1 μ	55,1 μ	848,3 μ
4	87,2 μ	45,1 μ	763,0 μ
5	84,0 μ	40,7 μ	690,7 μ

Tab. IX: Mittelwerte der einzelnen Strukturelemente von
den Angehörigen der Familie III

Familien- mitglied	Nodi	Internodi	Längeneinheit
1	77,7 μ	51,6 μ	611,1 μ
2	69,6 μ	38,9 μ	604,3 μ
3	87,3 μ	58,7 μ	549,0 μ
4	71,4 μ	36,8 μ	626,9 μ
5	85,9 μ	47,5 μ	636,9 μ
6	68,4 μ	55,0 μ	461,5 μ

Tab. X: Mittelwerte der einzelnen Strukturelemente von
den Angehörigen der Familie IV

Familien- mitglied	Nodi	Internodi	Längeneinheit
1	94,2 μ	57,2 μ	607,6 μ
2	84,4 μ	43,8 μ	715,0 μ
3	82,0 μ	35,1 μ	776,4 μ
4	96,5 μ	49,3 μ	812,3 μ
5	102,4 μ	56,2 μ	747,2 μ
6	96,1 μ	53,5 μ	722,9 μ

Tab. XI: Mittelwerte der einzelnen Strukturelemente von
den Angehörigen der Familie V

Längeneinheiten: Gesamtergebnis

Quelle der Variation	Quadratsumme	df	Mittleres Quadrat	F	P
Zwischen der Gruppen	121298,1	4	30324,5	4,69	0,005
innerhalb der Gruppen	180829,0	28	6458,2		
Total	302137,1	32			

Nodi: Gesamtergebnis

Quelle der Variation	Quadratsumme	df	Mittleres Quadrat	F	P
Zwischen der Gruppen	1125,92	4	281,48	3,099	0,05- 0,025
Innerhalb der Gruppen	2543,12	28	90,82		
Total	3669,04	32			

Internodi: Gesamtergebnis

Quelle der Variation	Quadratsumme	df	Mittleres Quadrat	F	P
Zwischen der Gruppen	83,42	4	20,85	0,41	-
Innerhalb der Gruppen	1415,48	28	50,55		
Total	1498,9	32			

Familien a : b	μ -Wert a	μ -Wert b	t	P
I : II	648,3 μ	709,8 μ	1,53	0,2 - 0,1
I : III	648,3 μ	752,6 μ	2,27	0,05 - 0,02
I : IV	648,3 μ	581,6 μ	1,53	0,2 - 0,1
I : V	648,3 μ	740,7 μ	2,13	0,05 - 0,02
II : III	709,8 μ	752,6 μ	0,8	0,5 - 0,2
II : IV	709,8 μ	581,6 μ	2,95	0,01 - 0,005
II : V	709,8 μ	740,7 μ	0,7	0,5
III : IV	752,6 μ	581,6 μ	3,51	0,002 - 0,001
III : V	752,6 μ	740,7 μ	0,2	0,8
IV : V	581,6 μ	740,7 μ	3,43	0,002

Tab. XIII: Ergebnisse des t-Testes für die Längeneinheiten

Familien a : b	μ -Wert a	μ -Wert b	t	P
I : II	87,91 μ	81,88 μ	1,28	0,2
I : III	87,91 μ	92,06 μ	0,7	0,5
I : IV	87,91 μ	76,71 μ	2,17	0,05 - 0,02
I : V	87,91 μ	92,60 μ	0,91	0,5 - 0,2
II : III	81,88 μ	92,06 μ	1,87	0,1 - 0,05
II : IV	81,88 μ	76,71 μ	1,00	0,5 - 0,2
II : V	81,88 μ	92,60 μ	2,08	0,05
III : IV	92,06 μ	76,71 μ	2,66	0,02 - 0,01
III : V	92,06 μ	92,60 μ	0,09	0,9
IV : V	76,71 μ	92,60 μ	3,09	0,005 - 0,002

Tab. XIV: Ergebnisse des t-Testes für die Nodi

Längeneinheiten

Rangordnung	1.	2.	3.	4.	5.
Familie	III	V	II	I	IV
Mittelwerte	752,6 μ	740,7 μ	709,8 μ	648,3 μ	581,6 μ

Nodi

Rangordnung	1.	2.	3.	4.	5.
Familie	V	III	I	II	IV
Mittelwerte	92,60 μ	92,06 μ	87,91 μ	81,88 μ	76,71 μ

Internodi

Rangordnung	1.	2.	3.	4.	5.
Familie	V	III	IV	I	II
Mittelwerte	49,18 μ	48,44 μ	48,08 μ	47,08 μ	44,76 μ

Tab. XV: Mittelwerte der einzelnen Strukturelemente der Größe nach geordnet, um die Aussagen des t-Testes zu verdeutlichen

Herrn Professor Dr.med.G.G.Wendt und Frau Dr.med.G.Korn-
Heydt danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit, die
Überlassung des Untersuchungsmaterials und die freundliche
Unterstützung, die ich während der Ausführung erfuhr.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr.P.Ihm, der mich in
einigen statistischen Fragen beraten hat.

Lebenslauf

Am 1.1.1939 wurde ich als älteste Tochter des Graphikers Fritz Dinger und seiner Ehefrau Eva geborene Röder in Wuppertal geboren.

Im April 1946 wurde ich in Wuppertal eingeschult. Ostern 1950 bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Sexta der Frauenoberschule in Wuppertal-Vohwinkel. Ab Ostern 1953 besuchte ich das Mädchengymnasium in Wuppertal-Oberbarmen, das ich am 26. Februar 1959 nach bestandener Reifeprüfung verließ.

Im Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät in Marburg. Im April 1960 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und nach drei weiteren Semestern, im Oktober 1961, die ärztliche Vorprüfung.

Nach meinem ersten klinischen Semester verließ ich die Philipps-Universität in Marburg, um an der Freien Universität in Berlin mein Studium fortzusetzen. Im Wintersemester 1962/63 studierte ich an der Universität in Wien.

Zum Sommersemester 1963 kehrte ich an die Philipps-Universität in Marburg zurück und bestand dort am 7. April 1965 das medizinische Staatsexamen.

Meine erste Medizinalassistentenstelle trat ich am 1. Juli 1965 an der Universitäts-Nervenlinik in Marburg an.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

in Marburg:

Ammon, Berendes, Bock, Braun-Falco, Bücher, Cleve, Dimroth,
Dölle, Eggstein, Exner, Franke, Gedigk, Gross, Hamm, Hart-
mann, Hensel, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Keßler,
Knauff, Krönke, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Marx,
Maurath, du Mesnil de Rochemont, Müller, Niessing, Nieth,
Oksche, Petry, Sauer, Schleyer, Schmid, Schmitz, Schölme-
rich, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Stein,
Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Waller, Wendt, Würtele

in Berlin:

Franke, Gansau, Handl, Holldack, Kleberger, v.Kreß, Lax,
Loeschke, Maßhoff, Thomaschek

in Wien:

Braitenberg, Fellingner, Fuchsig, Langer, Neuhold, Obiditsch-
Mayer

